

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Химиялық және биологиялық технологиялар» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

Мақсат Аян

Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы XRCC1 геніндегі
полиморфизмдері

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B070100 – «Биотехнология» мамандығы

Алматы 2021

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Химиялық және биологиялық технологиялар» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ

Кафедра меңгерушісі

«ХжБИ» кафедрасы

PhD, ассоцирленген доктор

Рафикова Х.С

“18” мамыр 2021ж.



ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы XRCC1
геніндегі полиморфизмдері»

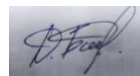
5B070100 – «Биотехнология» мамандығы бойынша

Орындаған



Мақсат А.

Ғылыми жетекші



Д.М. Ботбаев

Алматы 2021

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Химиялық және биологиялық технологиялар» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы

5B070100 – «Биотехнология»

БЕКІТЕМІН

Кафедра меңгерушісі

«ХжБИ» кафедрасы

PhD, ассоциирленген доктор

Рафикова Х.С



‘7’ желтоқсан 2020 ж.

**Дипломдық жұмыс орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушы Мақсат Аян

Тақырыбы «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы XRCC1 геніндегі полиморфизмдері»

Дипломдық жұмыстың бастапқы берілістері: *диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны.*

Университет ректорының 2020 жылғы "24" қараша №2131-б бұйрығымен бекітілген

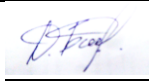
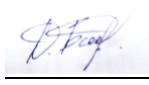

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2021 жылғы "16" мамыр

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі

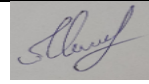
- а) Иондалған радиация;*
- ә) Аз мөлшерлі радиация;*
- б) Атом өнеркәсіп қызметкерлері;*
- в) Қолданылатын әдістер;*
- г) XRCC1 гені.*

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 19 атау

Дипломдық жұмысты дайындау
КЕСТЕСІ


Бөлімдер атауы, қарастырылған мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Әдебиетке аналитикалық шолу	Қаңтар	
Материалдар мен әдістер	Ақпан	
Жалпы зерттеу қорытындылары	Наурыз	

Дипломдық жұмыс бөлімдерінің кеңесшілері мен норма бақылаушыларының
аяқталған жұмысқа қойылған
қолтаңбалары

Бөлімдер атауы	Кеңесшілер аты, әкесінің аты, тегі(ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күн	Қолы
Норма бақылау	Нурсултанов Мерей	15.05.2021ж	

Ғылыми жетекші

PhD  Ботбаев Д.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы  Мақсат Аян

МАЗМҰНЫ

	Кіріспе	8
1	Радиация жайлы жалпы түсінік	9
1.1	Радиосезімталдықтың биологиялық әсері	12
1.2	ДНҚ-ға иондаушы сәулеленудің әсері	13
1.3	Хромосомалардың аберрациясы	14
1.4	Аз дозалы радиация және оның адам ағзасына әсері	15
2	Гендік полиморфизм туралы түсінік	18
2.1	Гендік полиморфизмінің негізгі анықтамалары	18
2.2	Гендер полиморфизмді анықтаудың негізгі әдістері	23
3	Атом өнеркәсібіндегі маңындағы тұрғындар мен жұмысшылардың XRCC1 генінің полиморфизмін салыстыру.	27
	Қорытынды	32
	Пайдаланылған әдебиеттер тізімі	34
	Қосымша	35

АҢДАТПА

«Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы XRCC1 геніндегі полиморфизмдері» атты дипломдық жоба 35 беттен тұрады. Жоба кіріспеден, 3 бөлімнен, 4 суреттен және 7 кестеден, 19 ғылыми мақалалар көрсетілген тізімнен тұрады.

Мақсаты: Атом өнеркәсіп маңындағы тұрғындар мен жұмысшылардың арасындағы XRCC1 геніндегі полиморфизмдерін анықтау.

Бұл жобада адамдардың көп ұзақ уақыт бойы аз дозалы радиацияның органдарға, тіпті молекулалық өлшемдегі ДНҚ-ға қалай әсер ететіндігін анықтау туралы мәліметтер жазылған. Жұмыста негізгі деректі мақалада XRCC1 гендерінің полиморфты сайттарындағы бірнуклеотидті ауысуларының кездесуін қарастырылған.

Түйін сөздер: радиация, ПТР, полиморфизм, хромосомдық аберрация, RFLP.

АННОТАЦИЯ

Дипломный проект «Полиморфизмы в гене XRCC1 среди работников атомной промышленности» на бумажном носителе состоит из 35 страниц. Проект состоит из введения, 3 разделов, 4 рисунков и 7 таблиц, списка с указанием 19 научных статей.

Цель: определение полиморфизмов в гене XRCC1 среди населения и работников атомной промышленности.

В этом проекте изложены данные о том, как люди в течение более длительного периода времени подвергались воздействию низкодозовой радиации на органы и даже ДНК в молекулярных измерениях. В работе в основной документальной статье рассмотрена встреча однонуклеотидных переходов генов XRCC1 на полиморфных сайтах.

Ключевые слова: радиация, ПЦР, полиморфизм, хромосомная aberrация, RFLP.

ANNOTATION

The diploma project “Polymorphisms in XRCC1 genes in the personnel of atomic industry“ on paper consists of 35 pages. The project consists of an introduction, 3 sections, 4 figures and 7 tables, a list of 19 scientific articles.

Purpose: to determine polymorphisms in the XRCC1 gene among the population and workers of the nuclear industry.

This project presents data on how people were exposed to low-dose radiation for a longer period of time on organs and even DNA in molecular dimensions. In the main documentary article, the meeting of single-nucleotide transitions of XRCC1 genes at polymorphic sites is considered.

Key words: radiation, PCR, polymorphism, chromosomal aberration, RFLP.

КІРІСПЕ

Ғылым мен техниканың дамуына байланысты халық шаруашылығының аясында атом энергиясын пайдалану кеңінен таралуда. Қазіргі уақытта адамның ядролық энергияны пайдалануының ең маңызды тәсілі - атом электр станцияларын салып, электр энергиясын өндіру үшін ядролық ыдырау реакциясы арқылы бөлінетін энергияны пайдалану болып табылады. Көп жылдық тәжірибе атом энергетикасының үнемді, таза және қауіпсіз энергия көзі екенін дәлелдеді: бірақ атом электр станциялары жобалау, салу, пайдалану, басқару және басқа да аспектілер бойынша бірқатар қатаң қорғаныс шараларын қабылдануы тиіс. Ал дизайн орнықты және стандартталған шарттар бойынша пайдаланылса, сонымен қатар ірі табиғи апаттардың болмаған жағдайда ядролық энергияның қауіпсіздігі толығымен кепілдендірілген. Бірақ егер ядролық энергия ағып кетсе, ол белгілі бір дәрежеде адамдарға және басқа организмдерге зиян тигізуі мүмкін. Ядролық ағып кетудің биологиялық әсері жалпы алғанда ядролық сәулелену болып көрінеді. Толқындар немесе бөлшектер түрінде радиоактивті материалдар шығаратын энергия түрі ядролық сәуле деп аталады. Радиоактивті заттар тыныс алу, тері жаралары және ас қорыту жолындары арқылы ағзаға сіңіп, ішкі сәулеленуді тудыруы мүмкін. Керісінше сәуле белгілі бір қашықтықтан еніп, ағзаға сіңіп кетуі мүмкін, сондықтан қызметкерлер сыртқы радиациялық зақымға ұшырайды деп санауға болады. Ішкі және сыртқы радиациялық белгілердің пайда болуының әсерлері: шаршау, бас айналу, ұйқысыздық, терінің қызаруы, жаралар, қан кету, шаштың түсуі, лейкемия, құсу, диарея және т.б. Ең қауіпті әсерне келешек ұрпақтың және радиацияға ұшыраған адамдарға әсер ететін қатерлі ісік, абerrация, тұқымқуалайтын зақымдануды арттырады. Жалпы алғанда, организм неғұрлым көп ядролық энергия алса, радиациялық аурудың белгілері соғұрлым ауыр болады, қатерлі ісік пен тератогендік қауіп соғұрлым жоғары болады.

1 Радиация жайлы жалпы түсінік

Радиациялану деп қоршаған ортаға және организмдерге ыдырау процесінде радиоактивті материал шығаратын немесе иондаушы сәулеленуді әсер етуін айтады. Радиоактивті ядро тұрақсыз және ыдырау процесінде сәулелерді шығарады, негізінен альфа-бөлшектер, бета-бөлшектер, гамма-сәулелер және нейтрондар болып табылады. Бұл сәулелер заттар адам ағзасына биологиялық әсер етуі мүмкін. Белгілі бір мөлшерден асқанда биологиялық тіндерге зақым келтіруі және тіпті өлімге әкелуі мүмкін. Альфа-бөлшек - бұл гелий ядросы, ол екі оң зарядталған протоннан және екі бейтарап нейтроннан тұрады. Иондану қабілеті күшті, бірақ ену қабілеті әлсіз, жіңішке қағаз оны жауып тастай алады; бета-бөлшек - жоғары энергетикалық позитрон электрондардың ағыны немесе теріс ағыны, иондау қабілеті басқа бөлшектерге қарағанда әлсіз, бірақ ену қабілеті күшті; γ -сәулесі - бұл жоғары енетін электромагниттік толқынның бір түрі, ол күшті енеді; Нейтрон - атом ядросындағы бейтарап бөлшектердің бір түрі, жоғары ену мен өлімге алып келеді. Сонымен қатар, радионуклидтер ядролық апаттан кейін шығарылады, бұл одан әрі таралу үшін радиоактивтіліктің жаңа көзіне айналады.

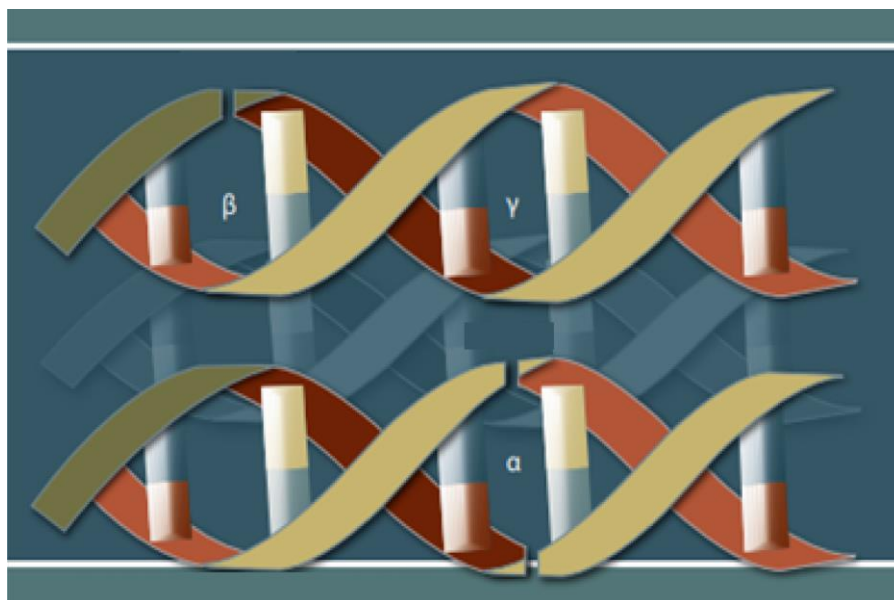
Жалпы, қоршаған ортаның иондағыш радиациядан ластану көзі атом электр станцияларынан шығарылатын радиоактивті материалдардың ағып кетуінен болады. Мысалы ретінде Чернобыль атом электр станциясындағы апатты алайық, атом электр станциясының №4 реакторында апат болды, реактор ғимаратында өрт пен жарылыс болды, ядросы қатты зақымданып, 7 тоннаға жуық радиоактивті материал бөлді, ластану аясы өте кең болды. Ресей, Беларусь және Украина айналасындағы елдер радиоактивтілікпен өте ластанған. Сонымен қатар, Кеңес Одағынан тыс Швейцария, Австрия, Финляндия, Швеция, Болгария, Норвегия және Греция сияқты елдер де әр түрлі ластанудан зардап шекті. Иондаушы сәулеленудің энергия беру процесі тікелей және жанама әсерге бөлінеді. Тікелей әсері- иондаушы сәулелену тікелей мақсатты молекулалардың иондануы мен қозуына физикалық және химиялық өзгерістерге ұшырап, құрылымдық-функционалдық зақым келтіреді. Жанама әсері- иондаушы сәуле биомолекулалардың қоршаған ортасына (негізінен су) әсер етіп, гидролизденген бос радикалдарды тудырады. Бұл бос радикалдар кейіннен биомолекулаларға әсер етіп, физикалық және химиялық өзгерістер жасайды, мысалы, биомолекулалық бос радикалдар (екінші реттік радикалдар) генерациясы, құрылымдық-функционалдық бұзылу процесі. Иондары басқа су молекулаларымен әрекеттесіп, бос радикалдарды, т.б түзеді. Бос радикалдар мен тотықтырғыштар хромосома құрылымын зақымдауы мүмкін. Бос радикалдар күшті тотықтырғыш қасиеттері бар және дененің тіндері мен жасушаларын зақымдауы мүмкін, осылайша созылмалы аурулар мен қартаю әсерлерін тудыратын, жұптаспаған электрондары бар бейтарап атомдарға немесе молекулаларға жатады. Көптеген зерттеулер көрсеткендей, теріс иондар бос радикалдарды азайтады, адамның қартаюын бәсеңдетеді және адамның иммунитетін күшейтеді.

Ядролық сәулелену адам ағзасының механизміне әсер етуі, гендерде мутация тудыруы және адам ағзасында ауру тудыруы мүмкін. Ядролық сәулелену кезінде терінің зақымдану жиілігі салыстырмалы түрде жоғары болады. Теріге радиоактивті материалдармен жанасу немесе шамадан тыс сәулеленудің әсерінен терінің зақымдануы мүмкін, оны радиациялық күйік деп те атайды. Мәселен, ядролық сәулеленудің бета-сәулелері адам терісіне радиациялық зақым келтіруі мүмкін тіпті асқын түрде тікелей өлімге әкеледі. Атом электр станцияларының аздаған сәулеленуі қысқа мерзімде адам ағзасына ешқандай зиян тигізбесе де, ол көптеген жылдар өткеннен кейін біртіндеп пайда болады. Статистикалық байқауларға сәйкес, ядролық апаттар болған елдерде көптеген жылдар бойғы қатерлі ісіктен кейінгі орында жеңіл ядролық сәулеленуге ұшыраған адамдардың ауруы мен өлімі айтарлықтай жоғарлады.

Шын мәнінде, ядролық апаты болмаса да, адамдар әрдайым әр түрлі деңгейдегі ядролық сәулеленуге ұшырайды. Бұл ядролық радиацияға ғарыш пен жер бетінен табиғи сәулелену, сондай-ақ жасанды сәулелену кіреді.

Жердегі организмдер әрдайым радиацияның әсеріне ұшырайтынын және әр түрлі аймақтардағы табиғи радиацияның деңгейі әр түрлі болатынын көруге болады. Әдетте, биіктік неғұрлым жоғары болса, радиацияның дозасы соғұрлым көп болады. Мысалы, ұшақтар алатын радиация жердегіге қарағанда әлдеқайда жоғары, әсіресе дыбыстан тыс ұшақтарды қабылдаған кезде радиацияның мөлшері қарапайым ұшақтарға қарағанда көбірек болады. Теледидар көргеннің өзінде белгілі бір сәулелену болады. Сонымен қатар темекі шегушілер темекі шекпейтіндерге қарағанда көбірек радиация алады. .

Сәулеленудің екі түрлі әдісі бар, яғни ішкі және сыртқы сәулелену жатады. Екі түрінің ену қабілеттері әр түрлі, олардың әсері де әр түрлі. Альфа-бөлшектердің, бета-бөлшектердің, гамма-сәулелердің және нейтрондардың ену қабілеті өз кезегінде артады. Альфа бөлшектерде зарядтың қозғалысы баяу және диапазоны қысқа, оларды заттар оңай жауып тастайды. Бірақ альфа бөлшектерін шығара алатын нуклид адам ағзасына енгенде, денеге зиян басқа типтерге қарағанда әлдеқайда көп болады. Бета бөлшектер мен сәулелер дене тіндеріне еніп, адам тіндерінің терең бөліктеріне иондану әсерін тигізуі мүмкін. Сыртқы сәулелену тұрғысынан β бөлшектер үлкен зақымдайды. Нейтрондардың ену қабілеті жоғары және ауыспалы энергиясы бар, сондықтан адам ағзасына келетін зиян оның энергиясына байланысты болмақ.



Сурет 1.1 - α , β , γ -рентген сәулелерінің ДНҚ қос тізбегіне зақым келтіретін әсері

Ядролық сәулеленудің адам ағзасына әсері молекулалық деңгейде талқылануы керек. Ядролық сәулелену адам жасушаларына әсер етеді және дезоксирибонуклеин қышқылы (ДНҚ), рибонуклеин қышқылы (РНҚ), сонымен қатар ақуыздар сияқты биологиялық макромолекулалардың иондануына немесе қозуына тікелей әсер етеді. Екінші жағынан, ядролық сәулелену жасушалардағы судың иондаудың қоздыруы мүмкін, ал бос радикалдар мен H_2O_2 жанама түрде макромолекулалар құрылымының өзгеруіне және белсенділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Сондықтан радиация биологиялық макромолекулаларға зиян келтіреді, сол арқылы жасушаларды зақымдайды немесе өлтіреді және кейбір организмдердің қалыптан тыс қызметтерін тудырады.

Адам ағзасының бүлінген жасушаларды қалпына келтіру немесе жою қабілеті шектеулі, бұл белгілі бір шегінен асатын радиациялық зақымдар адам ағзасында қатерлі аурулардың дамуына әкеледі. Мұндай зақым радиациялық сіңірудің жоғарылауымен жоғарылайды. Сондай-ақ, сәулелену дозасының мөлшеріне қарамастан болатын зақымдау түрі бар, бірақ пайда болу ықтималдығы салыстырмалы түрде аз болып келеді. Радиациялық доза неғұрлым көп болса, оның пайда болу ықтималдығы соғұрлым жоғары болады. Нәтижесінде қатерлі ісік сияқты аурулар пайда болады. Адам емес түрлер үшін ядролық сәулеленудің негізгі зақымдану принципі жоғарыда көрсетілгенмен бірдей. Жануарлар көбінесе деформацияны тудырады, тіпті асқынған түрде өлімге әкеледі. Радиациялық әсер жеке организмдерге ғана емес, бүкіл экожүйеге әсер ететіндігін атап өткен жөн.

Ядролық сәулелену адам ағзасына неліктен зиянды болып табылады, өйткені ядролық сәуле шығарған бөлшектер (альфа, бета, гамма) адам тіндері мен жасушаларының атомдарымен әрекеттесіп, нәтижесінде жасуша ұлпаларына өлуіне немесе гендердің мутацияға әкеледі. Гендік мутациялар қатерлі ісік жасушаларының маңызды себебі болып саналады. Сонымен қатар,

адам ағзасының радиациялық зақымдануға сезімтал бөліктері - асқазан мен ішектегі жасуша ұлпасы және сүйек кемігіндегі қан түзуші жасуша тіндері нашарлануына алып келеді. Демек, ауыр ядролық сәулеленуімен ауыратын науқастарда әдетте құсу, диарея, иммунитеттің төмендеуі, анемия және лейкоциттер санының күрт төмендеуі байқалады.

Балаларға ядролық радиациямен ластану қаупі жоғары. Себебі балалар тез өседі және олардың жасушалары жиі бөлінеді. Сәуле бөлшектері әсер еткеннен кейін жасушалар өліп, генетикалық мутациялар түзеді, бұл одан да ауыр зардаптарға әкеледі. Еуропалық онкологиялық журналда 2008 жылы жарияланған неміс атом электр станцияларын зерттеу атом электр станцияларынан 5 шақырым қашықтықта тұратын бес жасқа дейінгі балаларда қатерлі ісік ауруының 47% жоғарылағанын көрсетті. Чернобыль аймағында деформацияланған нәрестелердің туу коэффициенті жоғарылауда, туа біткен ақаулар, лейкемия, алопеция, ісік, қатерлі ісік және мүгедек балалар деңгейі басқа аймақтарға қарағанда әлдеқайда жоғары. Зерттеулерде бұл радиациялық апаттан кейінгі радиациялық шаңның нәтижесі екенін көрсетті. Эпидемиология зерттеулері көрсеткендей, дәл бірдей радиациялық сәуле алғаннан кейін, 20 жасқа дейінгі жастар лейкемия аурумен екі есе ересектерден көп ауыратындығы және 10 жасқа дейінгі балалар ерекше сезімтал; басқа зерттеулер сонымен қатар 10 жасқа дейінгі балалардың лейкемия аурудан ересектерден үш-төрт есе көп өлетіндігін көрсетті. Басқа зерттеулер сонымен қатар, 20 жасқа дейінгі адамдар сүт безі қатерлі ісігінің ересектерге қарағанда екі есе көп болатындығын көрсетті. Радиациялық әсерден кейін балаларда қатерлі ісік ауруы пайда болады, бірақ онкологиялық аурудың жасына дейін ол көрінбеуі мүмкін.

Ғылыми комитет ғылыми деректерді қарастырып, балалардағы қатерлі ісік ауруының өзгермелі факторлары ересектерге қарағанда көбірек болатынын және ісіктің түріне, баланың жасына және жынысына байланысты екенін көрсетті. Қатерлі ісік тудыру тұрғысынан «сәулелік сезімталдық» деген термин бар, ол сәулеленудің әсерінен болатын ісіктердің пайда болуын білдіреді. Ересектер мен балалар арасындағы радиациялық сезімталдықтың айырмашылығы туралы зерттеулер балалардың қалқанша безінің қатерлі ісігі, терінің қатерлі ісігі, сүт безі қатерлі ісігі және ақ аурулармен ауыратындығын анықтады.

1.1 Радиосезімталдықтың биологиялық әсері

Радиосезімталдық дегеніміз денеге, жасушаларға, тіндерге сонымен қатар органдарға бірдей иондаушы сәулелену жағдайының әсерінен кейін өлім, зақымдану немесе басқа әсерлердің пайда болу жылдамдығы болып табылады. Биологиялық жүйелердің радиациялық сезімталдығы ДНҚ-ның құрамымен белгілі бір байланыста болады. Биологиялық эволюция дәрежесі неғұрлым жоғары болып және организмнің ұлпалық құрылымы соғұрлым күрделі болса оның сәулелену сезімталдығы жоғарылайды.

Әдетте, органдар мен жасушалардың белгілі мөлшердегі радиация

дозасының әсерінен алып кететін өлу шамасы немесе LD50 шамасының мәнімен негізінен радиосезімталдықтың өлшем бірліктері ретінде қолданылады. Сонымен қоса, белгілі бір морфологиялық немесе функционалдық өзгеріс органдар радиосезімталдығының индикаторы ретінде қолданылады; ал жасушалық популяциялар D0, Dg, D37 және басқаларын радиосезімталдықты талдау индикаторы ретінде қолданыңыз.

Онтогенез тұрғысынан эмбриондық сатыда радиосезімталдық жоғары, ал туылғаннан кейінгі жас пен кәрі ересектерге қарағанда сезімтал. Әр түрлі ұлпалар мен мүшелердің радиосезімталдығы әдеттегі жасушалардың бөліну белсенділігінің қарқындылығына пропорционалды, ал жасушалардың дифференциалдану дәрежесіне кері пропорционалды.

Молекулалық деңгейде ядроның радиосезімталдығы цитоплазмаға қарағанда жоғары. Клеткадағы әртүрлі мақсатты молекулалардың салыстырмалы сезімталдығы:

$$\text{ДНҚ} > \text{mRNA} > \gamma\text{RNA} > \text{tRNA} > \text{ақуыз} \quad (1)$$

Кесте 1 - Адам тінінің радиациялық сезімталдығы

Радиосезімталдық	Ұлпа мен орган
Жоғары сезімталдық	Лимфоидты ұлпа (лимфоциттер және жаслимфоциттер), тимус (тимоциттер), сүйек тіндері (жаңа қызыл сүйек жасушасы және мегакариоциттер), асқазан-ішек эпителийі (әсіресе жіңішке ішек эпителий жасушалары), жыныс бездері (аталық без және аналық жыныс жасушасы), эмбриональды ұлпа
Орташа сезімталдық	Сезім мүшелері (қасаң қабық, линза, конъюнктива), эндотелий жасушалары (қан тамырлары, лимфа тамырлары), тері эпителийі, сілекей бездері, бүйрек, бауыр, өкпе тіндері
Төмен сезімталдық	Орталық жүйке жүйесі, эндокриндік бездер (жыныс бездерінен басқа), жүрек
Сезімталдық жоқ	Бұлшықет тіні, шеміршек және сүйек тіндері, дәнекер тін

1.2 ДНҚ-ға иондаушы сәулеленудің әсері

Радиация ашылғаннан бері ғасырдан астам уақыт бойы жүргізілген радиациялық зерттеулерде радиацияның денсаулыққа қалай әсер ететіндігі туралы физикалық механизм жайлы көптеген ақпарат берді. Біз радиацияның жасушалық деңгейде әсер етуі мүмкін екенін түсіндік, әдетте хромосомалардағы дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) жіптерінің

тікелей зақымдануы жасушаның өлуіне және өзгеруіне әкеледі. Егер зақымдалған немесе өлі жасушалардың саны көп болса, бұл органдардың жұмысының бұзылуына, тіпті өлімге әкелуі мүмкін. Сонымен қатар, жасушалардың өлуіне себеп болмайтын басқа ДНҚ зақымданулары да болуы мүмкін. Әдетте бұл зақымды толығымен қалпына келтіруге болады. Егер оны қалпына келтіру мүмкін болмаса, нәтижесінде пайда болған өзгерістер (клеткалардың аберрациясы деп аталады) кейінгі жасушалардың бөлінуінде көрініс табады және ақыр соңында қатерлі ісік ауруын тудыруы мүмкін. Егер өзгерген жасушалар ұрпаққа генетикалық ақпарат берсе, генетикалық аурулар дамуы мүмкін. Биологиялық механизмдер мен генетикалық эффекттер туралы ақпарат көбінесе зертханалық тәжірибелер арқылы алынады.

ДНҚ молекулалық зақымдануы

1. Негіздің өзгеруі:

1.1 негіз сақинасының бұзылуы;

1.2 негіздің төгілуі және жоғалуы;

1.3 негізді алмастыру, яғни пурин негізін басқа пурин негізімен алмастырады немесе пурин негізін пиримидин негізімен алмастырады;

1.4 димерлі пиримидиннің түзілуі және т.б.

2. ДНҚ тізбегінің үзілуі

Бір тізбекті үзілістерді эукариоттар қалпына келтіре алады және прокариоттарға өлім әкеледі.

Екі тізбекті үзіліс: жасушаларды рекомбинация арқылы қалпына келтіруге болады, бірақ хромосомалық аберрация жылдамдығы жоғары, бұл жасушаның өлуіне әкелуі мүмкін

3. ДНҚ молекулалары зақымданғаннан кейін негіздер арасында немесе негіздер мен белоктар арасында ковалентті байланыс түзіліп, ДНҚ-ДНҚ айқас және ДНҚ-ақуыз айқас байланыстары пайда болады. Пиримидинді димер - бұл тізбекшілік айқас байланыстың бір түрі, сонымен қатар тізбекаралық айқас байланыс.

4 ДНҚ синтезінің тежелуі

5 ДНҚ ыдырауы күшеюі

1.3 Хромосомалардың аберрациясы

Хромосомалық аберрация(chromosomal aberrations) деп биологиялық жасушалардағы хромосомалар саны мен құрылымының өзгеруін айтады.

Әр организмнің хромосомаларының саны мен құрылымы салыстырмалы түрде тұрақты, бірақ табиғи жағдайлардың немесе жасанды факторлардың әсерінен хромосомалардың саны мен құрылымы өзгеруі мүмкін, бұл биологиялық өзгеріске әкеледі. Хромосома аберрациясына хромосома санының өзгеруі және хромосома құрылымының өзгеруі жатады.

Хромосомалық аберрациясы хромосоманың тікелей зақымдалуын білдіре алады,яғни бұл қазіргі кездегі төмен дозалы иондаушы сәулелердің радиация саласындағы жұмыскерлердің хромосомалық зақымдалуын көрсете алатын

негізгі цитогенетикасының көрсеткіші болып табылады[1].

ДНҚ - иондаушы сәулеленудің негізгі нысаны болып табылады. Ионды сәулеленудің белгілі бір дозасының әсерінен ДНҚ-ның көп зақымдалуы мүмкін, мысалы, бір тізбекті үзілістер, екі тізбекті үзілістер, азотты негіздің зақымдануы және ДНҚ-ақуыздың өзара байланысының бұзылуы, бұл хромосомалық аберрацияларға әкеледі. Жасушаға радиацияның әсер ету кезіндегі кезеңіне және хромосоманың үзіліп қайта қосылу тәсіліне сәйкес хромосомалардың аберрациясын екіге бөлуге болады. Оған хромосомалық аберрация және хроматидті аберрация кіреді. Хромосомалық аберрацияға транслокация (t), инверсия (inv), хромосоманың жойылуы делекция (del) және дубликациялық аберрациялар жатады.

Халықаралық радиологиялық қорғаныс комиссиясы (ICRP) радиациялық жұмысшылардың иондануға ұшырауын ұсынады радиацияның мөлшері 5 жылындағы орташа доза жылына 20 мЗв-ден аспауы керек және бір жылына дозаның мөлшері 50 мЗв аспауы керек[2]. Алайда, шетелдік зерттеулердің көпшілігі көрсеткендей, радиациялық жұмысшылардың әсер ету мөлшері осы дозада болса да, хромосомалық аберрацияның мөлшері әдеттегі популяциядан айтарлықтай жоғары[3-4]. Santovito және басқалар[4] Италияда ұзақ уақыт бойы төмен дозаларға ұшыраған атом өнеркәсібі жұмыскерлерінің цитогенетикалық көрсеткіштерін талдап, радиациядан тыс жұмысшылармен салыстырғанда радиациялық жұмысшылардың көпшілігі хромосомалық аберрацияның жоғары жиілігі бар адамдар екенін көрсетті, бұл ұзақ мерзімді төмен дозалы ионды сәулелену хромосомалық аберрацияны жоғарылатуды әкелуі мүмкін.

1.4 Аз мөлшерлі радиация және оның адам ағзасына әсері

Ғылым мен техниканың дамуымен Х рентген, үрентген, βрентген және т.б. медициналық бақылауда, емдеуде, өндірістік ақауларды анықтауда, тамақ өнімдерін өндеуде және басқа салаларда кеңінен қолданылады және сондықтан да жұмысшылар радиацияға көбірек ұшырайды. Иондаушы сәуле организмге биологиялық макромолекулаларды қоздырып, әр түрлі биологиялық әсерлерге әкеледі. Алайда, радиациялық жұмысшылардың иондаушы сәулеленуге реакциясы мүлдем басқаша болады. Дәл осындай экспозициялық жағдайда кейбір адамдарда хромосоманың айқын зақымдануы болады, ал басқаларында болмайды [5].

Адамдарға ұзақ уақыт бойы әсер ететін төмен дозалы иондаушы сәуле табиғи фондық сәулелену мен ядролық өнеркәсіп, ядролық отын және реактор сияқты адамның әртүрлі әрекеттері әсерінен болатын радиациялық әсерден, медициналық рентгендік флюороскопия, радионуклидті қолдану және ісіктер үшін радиотерапиядан туындайды. Радиациялық жұмыстармен айналысатын және кәсіптік радиациялық қорғаумен байланысты құқықтар мен міндеттерді түсінген адамдар радиациялық жұмысшылар деп саналады және олар аз дозалы иондаушы сәулеленудің ұзақ мерзімді әсер етуінің негізгі тобы болып

табылады[1].

Ядролық сәулеленудің тірі ағзаларға әсерін сипаттау үшін ядро сәулесінің затпен жұтылатын энергия мөлшері (жұтылған дозасы) белгісімен Gray бірліктерінде көрсетіледі. Сіңірілген доза келесідей анықталады:

$$D=(dE)/dm \quad (2)$$

формулада E - белгілі бір көлемдік элементтегі затқа иондаушы сәулелену арқылы берілетін орташа энергия, ал m - көлемдік элементтегі заттың массасы.

Зиверт(Sievert) органға сіңірілген доза бірлігі, денеге сіңірілген мөлшерде зақымдану дәрежесін көрсетеді, белгісі Зв(Sv). Белгілі бір сіңірілген дозаның биологиялық әсері радиацияның түріне, энергияға және сәулелену жағдайына байланысты болғандықтан, егер ол бірдей мөлшерде сіңірілген дозамен сәулеленсе де, әр түрлі сәулелену және сәулелену жағдайларына байланысты, биологиялық әсер оның ауырлығына тәуелді емес. Болу ықтималдығы әр түрлі. Шындығында, екеуін балама деп санауға болады және екеуі де ядролық сәулеленудің денеге әсер ету дәрежесін көрсетеді. Әдетте «Sv» адамдар үшін, ал «Gy» басқа заттар үшін қолданылады.

Кесте 2- әртүрлі дозаның алып келетін биологиялық салдары

Шекті доза	Детерминирленген биологиялық әсер
0,15 Gy	Он аптадан кейін сперматозоидтардың азаюы
0,5 Gy	Қан түзудің төмендеуі. Көздің линзасы бұлыңғырлықты анықталады.
1 Gy	Жүрек айну, құсу; сүйек кемігі мен лимфа түйіндері өзгереді, лейкоциттер мен эритроциттер тез азаяды, перифериялық қан жасушаларының, әсіресе лимфоциттердің төмендеуімен жүреді; иммунитет төмендейді, инфекция пайда болады: жеңіл миелоидты жедел сәулелік ауру.
2 Gy	Патогенді апластикалық анемия; орташа дәрежелі сүйек кемігінің жедел сәулелік ауруы; катаракта белгілі бір инкубациялық кезеңнен кейін пайда болады.
3-5 Gy	Ұрық безі мен аналық бездің тұрақты бедеулігі; тері мен шаш фолликуласының папулы және уақытша шаштың түсуі; сүйек кемігінің өткір радиациялық ауруы.
5-10 Gy	Көз линзасының көру қабілетінің бұзылуы; терінің зақымдануы; сүйек кемігінің өте ауыр түрі, өткір радиациялық ауру, терінің шаш түсуі және эритема.
10-50 Gy	Ішектің өткір радиациялық ауруы; жиі құсу, диарея, су мен электролит метаболизмінің бұзылуы, 3-5 күннен кейін экстремалды кезеңге өтіп, гемопоэтикалық дисфункция пайда болады, және әдетте 2-3 апта ішінде өледі; теріде қайталама эритема мен көпіршіктер пайда болады, некроз және некроз 20Gy-ден асады. жара.
50 Gy	Церебральды жедел сәулелік ауру; сананың бұзылуы, конвульсия, діріл және өлім әдетте 1-3 күн ішінде.

2 Гендер полиморфизмі

2.1 Гендер полиморфизмінің негізгі анықтамалары

Генетикалық полиморфизм дегеніміз-бір популяцияда локуста екі немесе одан да көп аллельдердің болуы, аллельдердің жиілігі 0,01 құбылыстан асады. Оның қалыптасу механизмі-генетикалық мутация. Генетикалық полиморфизмді бағалаудың негізгі параметрлері-гендердің жиілігі, генотиптердің жиілігі және фенотиптердің жиілігі.

Биологиялық популяцияда менделік генетикалық сипаттамалардың бірінежататын екі немесе одан да көп үзілісті варианттар немесе генотиптер немесе аллельдер бар, соның ішінде бір нуклеотидті полиморфизм (SNP) Бұл вариацияның ең кең тараған түрі, негізінен ДНҚ тізбегіне жатады полиморфизмгеном деңгейінде бір нуклеотидтің өзгеруінен туындаған.

Локус- хромосомада геннің орналасуы. Локус геннің бөлігі немесе белгілі бір реттеуші әсері бар ДНҚ тізбегі болуы мүмкін. Локус цис-трансонның ішіндегі мутация орны болып табылатын сайттан ерекшеленеді, ол нуклеотидтер жұбы сияқты кішкентай болуы мүмкін. Молекулалық деңгейде бұл генетикалық эффектілері бар ДНҚ тізбегі. Жалпы айтқанда, ол жұп хромосоманы екі параллель түзу ретінде елестетуге болады сонымен қатар хромосомадағы берілген позиция нүкте немесе параллель деп аталатын екі параллель түзудің сәйкес позициясының кесіндісі және оны локус деп атайды. Кейбір локустардың аллельдері айтарлықтай жеке айырмашылықтарға ие, сондықтан олар адамның жеке басын анықтайтын саусақ іздері ретінде әрекет етеді.

Сайт - геннің немесе маркердің хромосомада орналасуы. Сайттар кейде ДНҚ-ның бір бөлігінің функциясына қатысты болады.

Аллельдер - бұл гомологиялық хромосомалар жұбында бір қалыпта орналасқан және бір белгінің әр түрлі формаларын бақылайтын гендер.

Гендер соматикалық жасушаларда жұпта болады, сондықтан жеке адамның генотипінде: AA, Aa, aa болады, бірақ бірнеше гендерге алып келетін хромосомалық мутациялар да бар. А және а аллельдер жұбын көрсете алады. Олар хромосомада бір қалыпта салыстырмалы белгілерді басқаратын жұп гендер ретінде анықталады.

Генетикалық мутация-геномдық ДНҚ молекуласының кенеттен және тұқым қуалау бойынша ұшыраған мутациясы. Молекулалық деңгейде ген мутациясы ген құрылымындағы базалық жұптардың құрамын немесе тәртібін өзгертуді білдіреді. Гендер өте тұрақты болғанымен, олар жасуша бөлінгенде өздерін дәл көбейте алады, бірақ бұл тұрақтылық салыстырмалы болып табылады. Белгілі бір жағдайларда генді тіршіліктің бастапқы формасынан өмірдің басқа жаңа формасына кенеттен өзгертуге болады, яғни белгілі бір аймақта кенеттен жаңа ген пайда болады, бастапқы геннің орнына келген бұл ген мутантты ген деп аталады. Сондықтан ұрпақтардың жаңа қасиеті кенеттен пайда болады, өйткені ата-бабада бұлай болмаған.

Гендік мутациялар кез-келген даму кезеңінде пайда болуы мүмкін, әдетте ДНҚ репликациясы кезеңінде, атап айтқанда митоз мен мейозды қоса, жасушалардың бөлінуі кезінде пайда болады; гендік мутация және ДНҚ репликациясы, ДНҚ зақымдануының репарациясы, қатерлі ісік және қартаю өзара байланысты болса, гендік мутация биологиялық эволюцияның маңызды факторларының бірі болып табылады, сондықтан гендік мутацияны зерттеу олардың теориялық маңыздылығынан басқа биологиялық маңыздылықтың кең мағынасына ие.

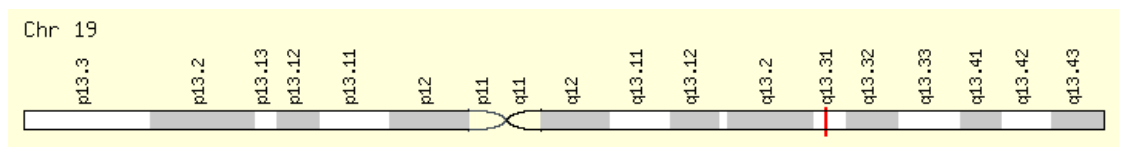
Мутагендер ДНҚ-мен байланысқа түскеннен кейін олар ДНҚ-ға белгілі мөлшерлі зақым келтіруі мүмкін, егер бұл зақымданулар қалпына келтірілмесе, олар ДНҚ-ның репликациясына кедергі жасап, жасушалардың өлуіне әкелуі мүмкін. ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіру механизмдерінің екі түрі бар: бірі қатесіз қалпына келтіру деп атайды, ол мутациясыз ДНҚ-ны қалпына келтіреді; екіншісі репликацияның жалғасуына мүмкіндік беретін қателіктермен қалпына келтіру деп аталады, бірақ сонымен қатар генетикалық мутациялар әкеледі.

Ген жиілігі (Gene frequency) геннің популяцияның генофондындағы барлық аллельдердің санына қатынасын білдіреді. Популяциядағы белгілі бір геннің жиілігін генотиптің жиілігімен есептеуге болады, яғни белгілі бір Аллель түрінің популяциядағы аллельдердің жалпы санына қатынасы генотиптің жиілігімен есептеледі.

Генотиптің жиілігі - барлық жеке тұлғалардағы әртүрлі генотиптердің жеке тұлғаларының арақатынасын білдіреді, генотиптің барлық жиіліктерінің қосындысы 1 немесе 100% құрайды. Генотип-бұл ата-аналардағы ұрықтандыру процесінде әр ұрпақтың генетикалық құрамы, оның жиілігін будандастыруды ескергеннен кейін фенотиптік F2 үлесінен алып тастауға болады, алынған гендер тізбегін де тікелей анықтауға болады. Харди-Вайнберг заңы, "генетикалық тепе-теңдік заңы" деп те аталады, 1908 жылы британдық математик Годфри Гарольд Харди (Godfrey Harold Hardy) бұл заңды алғаш рет ашты және дәлелдеді; 1909 жылы неміс дәрігері Вильгельм Вайнберг (Wilhelm Weinberg) бұл заңды өз бетінше дәлелдеді. Харди-Вайнберг заңы негізінен популяциядағы ген жиілігі мен генотиптік жиілік арасындағы байланысты сипаттау үшін қолданылады.

Фенотиптік жиілік – бұл фенотиптік қасиет тұрғысынан популяциядағы фенотиптің пайызы. Фенотиптік жиілік-генетикалық полиморфизмді бағалаудың негізгі параметрлерінің бірі, барлық фенотиптік жиіліктердің қосындысы 1-ге тең.

Полиморфизм дегеніміз - кездейсоқ популяцияда бір ген локусында екіден артық генотип болуы мүмкін. Популяцияда гендер полиморфизмі (гендік полиморфизм) деп даралар арасындағы гендердің нуклеотидтік тізбектерінде айырмашылықтарды айтады. Бұл полиморфизмді екі категорияға бөлуге болады, атап айтқанда ДНҚ сайттарының полиморфизмі және ұзындық полиморфизмі.



Сурет 2- XRCC1 (рентгендік репарациялық кросс-комплементарлы ақуыз 1) генінің орналасқан орыны

ДНҚ репарациясын жүзеге асыратын ақуыз - XRCC1, ол және рентгендік репарациялық кросс-комплементарлы ақуыз 1 деп те аталады, бұл адамдардағы XRCC1 генін кодтайтын ақуыз. XRCC 1 - бұл экзизирлеуді қалпына келтіру базалық жүйесінің маңызды компоненті, ол клонданған 1990 жылы трансфекцияланған қытайлық хомьяк аналық безінің жасушалық желісі СНО мутантының EM9 жасушаларының гендер кітапханасынан алынған. Ол жасушалардың иондаушы сәулеленуіне әсер ететіні белгілі. Сезімтал оқшауланған алғашқы сүтқоректілер гені, оның басты рөлі - иондаушы сәулелену мен химиялық мутагендердің әсерінен ДНҚ зақымданғаннан кейін базалық экзизацияны қалпына келтіруге және ДНҚ-ның бір тізбекті үзілуін қалпына келтіруге қатысу.

XRCC1 иондаушы сәулеленудің және алкилдеуші заттардың әсерінен туындаған ДНҚ-ның бір тізбекті үзілістерін қалпына келтіруге қатысады. Бұл ақуыз ДНҚ-лигаза III, полимераза β және (АДФ-рибоза) полимеразамен әрекеттеседі және негіздердің эксцизиондық репарациясына қатысады. Бұл мейоз және рекомбинация кезінде ДНҚ-ны өңдеуде рөл атқаруы мүмкін. Бұл гендегі сирек кездесетін микросателлиттік полиморфизм әр түрлі радиосезімталдығы бар науқастарда қатерлі ісікпен байланысты.

XRCC1 ақуызы ферментативті белсенділікке ие емес, бірақ әртүрлі қалпына келтіру ферменттерімен әрекеттесетін тірек ақуызының рөлін атқарады. XRCC1 ақуызы қалпына келтіру ферменттеріне ДНҚ-ны қалпына келтіру кезінде өзінің ферментативті сатыларын орындауға мүмкіндік береді. XRCC1 бір тізбекті үзілістерді қалпына келтіруге, негіздердің эксцизиондық репарациясын жөндеуге және нуклеотидтердің эксцизиондық репарациясын жөндеуге қатысады.

XRCC1 ақуызында шамамен 150 қалдықтар мен 120 қалдықтардан тұратын екі байланыстырушы сегменттермен байланысқан үш шар тәрізді домендер бар. XRCC1-дің N-терминал домені ДНҚ-полимераза β -мен байланысады, C-терминал BRCT домені ДНҚ лигаза III α -сымен әрекеттеседі, ал орталық доменде поли (АДФ-рибоза) полимераза байланыстырушы мотив болады. Бұл орталық домен XRCC1-ге АДФ-рибозаны полимерлеу үшін жинауға мүмкіндік береді, бір тізбекті байланыс үзілістен кейін PARP1 түзілуіне қатысты. Бірінші байланыстырғыш ядролық локализация тізбегін қамтиды, сонымен қатар транс-лезонды полимеразаларды жинайтын REV1 репарация ақуызымен әрекеттесетін аймаққа ие. Екінші байланыстырушы полинуклеотид-киназа фосфатазамен (Polynucleotide kinase/phosphatase, PNKP) (негізгі қалпына келтіру кезінде ДНҚ-ның сынған ұштарын өңдейді),

Апратаксинмен (бір тізбекті ДНҚ-ны қалпына келтіруде және гомологты емес ұштастыруда белсенді) және үшінші белокпен (апратаксин және РНКР деп аталады) өзара әрекеттесу факторы болып табылады.

XRCC1 қос тізбекті үзілістерді ұштардың микрогомологиялық байланысын (Microhomology-mediated end joining, MMEJ) репарациясында шешуші рөл атқарады. MMEJ - бұл мутацияға алып келетін қателікке бейім ДНҚ-ны қалпына келтіру жолы. XRCC1 - бұл процеске қажет алты ақуыздың бірі болып табылады.

XRCC1 кодталған ақуыз иондаушы сәулелену мен алкилаттардың әсерінен пайда болатын ДНҚ-ның бір тізбекті үзілістерін тиімді қалпына келтіре алады. XRCC1-мен кодталған ақуыз ДНҚ лигаза III, полимераза β және поли-АДФ рибоза трансферазасымен әрекеттеседі және ДНҚ негіздердің эксцизиондық репарациясы (Base Excision Repair, BER) жолына қатысады. Зерттеулер қорғасынның әсерінен организмнің тотығу стрессін тудырып, ДНҚ-ның бұзылуына әкелуі мүмкін екендігі дәлелденді. Сондықтан XRCC1 ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіретін маңызды ген ретінде әр түрлі ісіктермен және қорғасынмен уланумен байланысты.

Қазіргі уақытта XRCC1 генінде үш негізгі полиморфты сайт бар, бұл сайттар мутацияға ұшырайды, тиісті ақуыз аминқышқылдарының өзгеруіне әкелуі мүмкін, олар алтыншы экзон C26304T (Ar9194Trp), тоғызыншы экзон G27466A (Ar9280His), оныншы экзон G28152A (Ar9399Gln). Бұл өзгерістер ақуыздың белсенділігіне әсер етуі мүмкін [6].

ДНҚ зақымдануының әртүрлі түрлерін қалпына келтірудің және геномның тұтастығын сақтаудың әртүрлі механизмдері жасалды. Зерттеушілер зерттегенідей қалпына келтірудің функциясының жоғары бұзылған адамдарда мутация жиілігі, геномның тұрақсыздығы және қатерлі ісік ауруының жоғарылау қаупі бар екенін көрсетті [8]. Жалпы алғанда, дені сау адамдар ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтірудің ішкі қабілетімен ерекшеленеді [9] және бұл өзгеріс ген экспрессиясының өзгеруінің нәтижесі болуы мүмкін немесе әртүрлі қалпына келтіру жолдарына қатысатын гендердің полиморфизмінің нәтижесі болуы мүмкін. Ерекше маңызы бар қалпына келтіру механизмдері-бұл спиральды құрылымдардағы кішігірім өзгерістерді, мысалы, негіздердің эксцизиондық репарациясы (BER) және нуклеотидтердің эксцизиондық репарациясы (NER) немесе гомологиялық бағытты репарация (HDR) және ұштардың гомологиялық емес байланыс репарациясы (NHEJ) сияқты қос тізбекті ДНҚ үзілістерін шешуге қатысатындар [7].

Ген құрылымы:

XRCC1 генінің толық атауы - рентгендік репарациялық кросс-комплементарлы ақуыз 1, хромосоманың 19q орналасқан. XRCC1 генінің жалпы ұзындығы 32,3 кб, барлығы 17 экзон және толық ұзындығы 2087 нтмРНК бар және 633 аминқышқылының қалдықтарынан тұрады.

Ген молекулалық биологияның қызметі:

XRCC1-дің үш негізгі функционалды аймағы бар. Әзірге XRCC1-дің өзі каталитикалық ферменттің белсенділігі бар екендігі анықталған жоқ. XRCC1

әдетте басқа ферменттердің белсенділігін өзгертіп және ДНҚ-ны қалпына келтіруге қатысу үшін басқа ферменттермен комбинацияны қолданады. Денедегі әр түрлі ұлпалардағы XRCC1 экспрессия деңгейі жоғары емес, ал тоқ ішектегі өрнек салыстырмалы түрде үлкен.

XRCC1 ақуызының N-терминалды функционалды аймағы полимеразамен its байланысады, оның белсенділігін реттеу, ДНҚ-ны дәл және тиімді тану және қалпына келтіру (полимераза β жасуша апоптозының немесе хромосоманың ауытқуының алдын алуда маңызды рөл атқарады); XRCC1 сүт безі рагына сезімталдық генінің ақуызы гомологты карбоксил терминалы I аймағы (BRCT I) поли ADP рибоз трансферазасымен (PARP1) өзара әрекеттеседі (PARP1 - ДНҚ зақымдануын қалпына келтіруге қажетті полинуклеотидті киназа және ДНҚ бір тізбекті және екі тізбекті қалпына келтіруде шешуші рөл атқарады); карбоксилдік ұшында XRCC1 ДНҚ лигазасымен өзара әрекеттесіп, оның байлау белсенділігіне әсер етеді және ДНҚ негізін эскиздеуді қалпына келтіруге қатысады.

Қазіргі зерттеулер қорғасын құрамындағы жұмысшылардың құрамында малондиалдегидтің (MDA) құрамы мен супероксид-дисмутаза (SOD) белсенділігі қан құрамындағы қорғасынның артуымен артады, ал ДНҚ-ның зақымдану дәрежесі MDA деңгейінің жоғарылауымен артады, бұл қорғасынның әсерін көрсетеді. организм тотығу стрессін тудырады және ДНҚ-ның бұзылуына әкеледі. ДНҚ-ны қалпына келтірудің маңызды гені ретінде XRCC1 қорғасынмен уланудың пайда болуымен белгілі бір корреляцияға ие.

Қатысатын арналар:

XRCC1 ақуызы ДНҚ лигазасы III, полимераза β , поли ADP рибоза трансферазасымен өзара әрекеттеседі және BER (Base Excision Repair) ДНҚ-ны қалпына келтіру жолына қатысады.

ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіру процесінде N-терминалы XRCC1 қисық ақаулы ДНҚ-ның ойыс бетімен, ал полимераза β зақымдалған ДНҚ-ны тығыз орау үшін ДНҚ-ның дөңес бетімен байланысады, осылайша байланыс белсенділігі мен реттеледі полимеразаның полимерлену белсенділігі - дәлдікті қамтамасыз ету үшін ДНҚ-ны тиімді анықтап, қалпына келтіреді. Полимераза-нокаут жасушалары метилденуге немесе этилденуге өте сезімтал, бұл полимераза β жасуша апоптозының немесе хромосомалық аберрацияның алдын алуда маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. XRCC1 ортасында сүт безі қатерлі ісігі сезімталдығы протеин-1 гомологиясы C-терминалы I (BRCT I) арқылы PARP-мен өзара әрекеттеседі. BRCT аймақтары көптеген ақуыздарда кездеседі, олар клеткалық циклды бақылау нүктесінің функциялары бар және ДНҚ зақымдануына жауап береді. PARP - ДНҚ байланыстыратын ақуыз, үзілген жалғыз және қос тізбектерге жоғары аффинділік, және ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіру үшін қажет полинуклеотид-киназа. PARP XRCC1-мен N-терминалды мырыш саусағының ДНҚ байланысатын аймағы және оның орталық BRCT аймағы арқылы әрекеттеседі, бұл мырыш саусақ мотиві ақуыздарға ДНҚ-ны тануға және тез байланыстыруға мүмкіндік береді. XRCC1-дің карбоксилдік ұшындағы BRCT II аймағы DNA ДНҚ лигазасымен

acts әрекеттеседі, ал XRCC1-ДНҚ лигаза III гибриді димер ақуыздардың тұз байланысы арқылы әрекеттесуін және BRCT-BRCT байланыс бетіндегі гидрофобты әрекеттесуді реттейді. XRCC1 полимераза β мен лигаза III арасындағы көпір бола алады, яғни полимераза β нуклеотид аралығын толтырады, осылайша лига III саңылауды дереу жауып, жөндеуді аяқтай алады.

2.2 Гендер полиморфизмді анықтаудың негізгі әдістері

Гендік полиморфизмді анықтаудың негізгі әдістері қысқаша төмендегідей сипатталған:

1. Шектеуші фрагменттер ұзындығының полиморфизмі (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP):

ДНҚ полиморфизмі сайттардың бөліну ферментінің шектелуіне және ДНҚ молекулаларының санының өзгеруіне әкеледі, геномды шектеу ферментінің көмегімен кесу кезінде пайда болған фрагменттердің саны мен әр фрагменттің ұзындығы әр түрлі болады, бұл шектеу фрагментінің ұзындығының полиморфизмі деп аталады, бұл полиморфизм сайттары деп те аталады. Ол алғаш рет Southern Blot/RFLP әдісімен, содан кейін шектеу ферментінің ферментативті бөлінуімен бірге полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен анықталды. Қазіргі уақытта PCR-RFLP әдісі гендердің шектеулі фрагменттерінің ұзындығының полиморфизмін зерттеу үшін қолданылады.

2. Бір тізбекті конформациялық полиморфизм (Single-Strand Conformation polymorphism, SSCP):

Бұл бір тізбекті ДНҚ-ның конформациялық айырмашылығына негізделген нүктелік мутацияны анықтау әдісі. Ұзындығы бірдей тізбекті ДНҚ, егер ретті әр түрлі болса, немесе бір базасы өзгеше болса да, әр түрлі конформациялар түзеді. ПТР өнімі денатурацияланғаннан кейін, бір тізбекті ДНҚ-гель электрофорезіне ұшырағаннан кейін, егер мақсатты ДНҚ-да бір негізді алмастыру немесе басқа өзгерістер орын алса, қозғалғыштық ауысуы (mobility shift) пайда болады, бұл көбінесе мутациялар бар-жоғын анықтау үшін қолданылады және белгісіз мутацияға диагноз қояды.

3. ПТР-АСО зонд әдісі (PCR-allele specific oligonucleotide, ASO):

PCR-ASO әдісі - бұл кейбір генетикалық ауруларға белгілі генетикалық мутацияны тез және оңай анықтау үшін ПТР технологиясын ASO зондты будандастыру технологиясымен біріктіретін диагностикалық әдіс.

АСО-нуклеин қышқылдарын будандастыруға негізделген әдіс. Белгілі мутация сайттарының негізгі реттілігі, жабайы типтегі немесе мутантты геннің реттілігін құру және дайындау, сәйкесінше екі зондқа және будандастырудың ДНҚ молекуласында анықталатын үлгіге сәйкес, үлгінің сигнал күші және мутацияның болуын анықтау үшін екі будандастыру зондтары субъектінің гомозиготалы немесе гетерозиготалы мутантты ген екендігі анықталды.

4. ПТР-SSP әдісі:

Әрбір аллельдің нуклеотидтік дәйектілігі негізінде әр аллельге арналған аллельге немесе топқа тән праймерлердің жиынтығын жобалау үшін арнайы

реттік праймерді талдау қажет, бұл тізбектелген праймер (SSP). SSP тек белгілі бір аллельге тән фрагменттің негіздік дәйектілігін толықтыра алады және геннің полиморфизмін талдау мақсатына жету үшін геннің фрагментін ПТР арнайы күшейтуге болады.

5. ПТР-флуоресценция әдісі:

ПТР праймерлерінің 5-ші шегін флуоресценциямен белгілеп, FAM және JOE люминесценттік бояғыштары - жасыл флуоресценциясы, TAMRA - қызыл флуоресценциясы, COUM - көк флуоресценциясы, әр түрлі флуоресценттік белгілері бар бірнеше праймер реакцияға қатысады. Сонымен қатар, ПТР анықталатын ДНҚ-ны күшейтеді, ал синтезделген өнімдер бояғышты сәйкесінше праймердің 5-ші шегінде өткізеді, сондықтан мақсатты геннің бар немесе жоқтығын табу оңай.

6. ПТР-ДНҚ секвенциясы:

Белгісіз мутантты гендерді диагностикалаудың ең тікелей әдісі. ПТР технологиясының қолданылуына байланысты ДНҚ секвенциялау технологиясы молекулалық клондау мен секвенирлеумен ПТР тікелей секвенцияға ауысқан. ПТР өнімдері электрофорезден кейін автоматты секвенсорда реттеледі. Әдетте қолданылатын әдістер: Sanger әдісі; Максам-Гилберт химиялық лизис әдісі; ДНҚ секвенциясын автоматтандыру. Қазіргі уақытта ДНҚ тізбегінің толық автоматты лазерлік анықтау әдісі ең озық әдіс болып табылады.

7. Гендік чип әдісі:

ДНҚ микрочип (Micro array) деп те аталады. Ол көптеген белгілі зонд тізбектерінің тығыз орналасуымен біріктірілген, нуклеин қышқылдарының белгіленген мақсатты тізбектерінің бірқатарында комплементарлық сәйкестік болып, чиптің белгілі бір бөлігінде зондпен будандастырылып, будандастыру зондының орнын анықтау үшін гендік чиптің будандастыру бейнесін қолдана отырып, мақсатты геннің реттілігін анықтауға болады. Бұл әдіс генетикалық полиморфизмдерді анықтау үшін қолданылған. Полиморфизм және мутацияны анықтайтын ген чиптері үшін көп түсті флуоресцентті зондтарды будандастыру технологиясын қолдану чиптің дәлдігін, мөлшерін және анықтау ауқымын едәуір жақсарта алады. Бір негізді полиморфизмді анықтау үшін жоғары тығыздықтағы гендік чипті қолданып SNP-ді талдауға ыңғайлы әдісті ұсынады.

8. AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism, AFLP) әдісі. Күшейтілген фрагмент ұзындығының полиморфизмі технологиясы - бұл ПТР технологиясына негізделген геномдық ДНҚ-ның шектеулі бөліктерін күшейтетін жаңа молекулалық маркер технологиясы. Геномдық ДНҚ алдымен шектеу эндонуклеазасымен бөлінеді, содан кейін қос тізбекті адаптер ДНҚ фрагментінің соңына, адаптер жасаушының реттілігіне және шектелетін сайттың праймерді байланыстыратын сайт ретінде іргелес тізбегіне қосылады. Шектелген фрагменттер екі ферменттің ыдырауында пайда болады, олардың бірі сирек кездесетін фермент, ал екіншісі-қарапайым фермент. Ол RFLP және PCR технологиясының сипаттамаларын мысалы, RFLP технологиясының сенімділігімен және PCR технологиясының тиімділігімен біріктіреді. Молекулалық маркер ретінде праймерлерді индукциялау және ДНҚ күшейту

арқылы алынған ДНҚ полиморфизмін қолдануға болады. AFLP бір реакцияда көптеген фрагменттерді анықтай алады.

9. DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE) әдісі Денатураттық градиентті гельді электрофорез әдісі (DGGE) әдісі ПТР өнімдерін талдайды, егер мутация алдымен еритін ДНҚ аймағында жүрсе, анықтау жылдамдығы 100%, анықтау фрагменті 1кб, ал оңтайлы диапазоны 100bp-500bp құрайды. Негізгі принцип мынада: екі тізбекті ДНҚ денатурация градиентті гельде, ДНҚ денатурация ылғалдылығына сәйкес келетін гель жағдайымен сәйкес болғанда, ДНҚ жартылай ериді, ал электрофорездің берілу жылдамдығы төмендейді. ДНҚ тізбегі өзгертілген Әр түрлі уақытта олар әр уақытта балқып, электрофорез жылдамдығының өзгеру дәрежесіне байланысты бөлінеді. Денатурациялық градиент гель электрофорезі градиент гелінің температурасы мен көші-қон жылдамдығын анықтау үшін қолданылғандықтан, электрофорезге арналған арнайы құрылғы қажет. ПТР синтезі жоғары балқу температурасы аймағында болатын мутацияны анықтауды жеңілдету үшін кезеңнің 5' соңында 40bp-50bp GC қалталарын қолданған жөн. Мутация. DGGE негізінде химиялық денатуранттардың орнына ылғалдылық градиентін қолданатын TGGE әдісі (температуралық градиентті гель электрофорезі, TGGE) жасалды. DGGE де, TGGE де коммерциялық электрофорез құрылғылары бар. Әдіс орнатылғаннан кейін, операция салыстырмалы түрде қарапайым және үлкен үлгілерді анықтауға және елеуге арналған.

10. RAPD (кездейсоқ күшейтілген полиморфты ДНҚ) әдісі Полиморфты ДНҚ фрагменттерін табу үшін кездейсоқ праймерлік күшейтуді қолдану молекулалық маркерлер ретінде қолданыла алады. Бұл әдіс RAPD (кездейсоқ күшейтілген полиморфты ДНҚ) деп аталады. RAPD технологиясы қысқа мерзімде жарық көргенімен, геномды зерттеудің барлық аспектілеріне еніп, ДНҚ полиморфизмін анықтаудың ерекше әдісі және оның тез әрі қарапайым сипаттамалары арқасында болды. RAPD технологиясы ПТР технологиясына негізделген. Ол зерттелген геномның ДНҚ-сына бағытталған ПТР көмегімен праймер ретінде кездейсоқ реттелген әр түрлі кездейсоқ реттелген олигонуклеотидтердің (әдетте 10-мер) қатарларын қолданады (әдетте жүздеген). Полиакриламид немесе агарозды электрофорез бөлінеді, ал күшейтілген өнімнің ДНҚ фрагментінің полиморфизмі EB бояуымен немесе авториадиографиямен анықталады. Күшейтілген өнімнің ДНҚ фрагментінің полиморфизмі геном ДНҚ полиморфизмінің сәйкес аймағын көрсетеді.

RAPD-де қолданылатын бірқатар праймердің ДНҚ тізбегі әр түрлі, бірақ кез-келген нақты праймер үшін оның геномдық ДНҚ тізбегімен байланысатын белгілі бір учаскелері болады. Осы спецификалық байланыс аймағының геномы белгілі бір аймақтарында таралуы ПТР сәйкес келеді күшейту реакциясының шарттары, яғни праймерлер шаблонның екі тізбегінде бірін-бірі толықтыратын позицияларға ие, ал праймерлердің 3-шегі белгілі бір ұзындық шегінде болса, ДНҚ фрагменттерін күшейтуге болады. Сондықтан ДНҚ фрагменттері Осы аймақтардағы геном енгізу, жою немесе негіздік мутациялар осы байланыстырушы учаскелердің таралуында сәйкесінше өзгерістер туғызуы

және ПТР өнімдерінің молекулалық массасының жоғарылауы, жетіспеуі немесе өзгеруі мүмкін. Геномдық ДНҚ полиморфизмін ПТР өнімдерін анықтау арқылы анықтауға болады. Талдауға болатын праймер саны өте үлкен. Әрбір праймер үшін геномдық ДНҚ полиморфизмін анықтайтын аймақ шектеулі болғанымен, бірқатар праймерді қолдану арқылы анықтау аймағы бүкіл геномды қамтуы мүмкін. Сондықтан RAPD бүкіл геномдық ДНҚ-да полиморфизмдерді анықтай алады. Сонымен қатар, RAPD фрагменттері RFLP молекулалық маркерлер ретінде клонданудан кейін картаға талдау жасау үшін қолданыла алады.

3 Атом өнеркәсібіндегі маңындағы тұрғындар мен жұмысшылардың XRCC1 генінің полиморфизмін салыстыру

Негізгі нақты зерттеулердің бір мақаласы [10] бойынша Ақмола облысы, Ақсу ауылы бойынша атом өнеркәсіп маңайындағы тұрғындардың XRCC1 гендерінің полиморфизмдерін анықтауға бағытталған болып табылады. Бұл мақалада XRCC1(rs25487, Arg399Gln) генінің полиморфты сайттарындағы бірнуклеотидті орын ауысуының кездесуі зерттеген. Сонымен қатар бұл зерттеуде салыстырмалы 100 ДНҚ үлгісі ретінде атом өнеркәсіп маңайындағы елді мекендерден зерттеу тобы алынған және Алматы қаласы бойынша 129 үлгі дені сау донорлардың ДНҚ-сы жиналған. «QIAGEN» құралы көмегімен қаннан ДНҚ алынып, бөлініп алынған ДНҚ арқылы полимеразды тізбекті реакция(ПЦР) әдісімен көбейтіледі [11].

Сыналған аймақтарға олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігі «Primer-Express» бағдарламасы бойынша пайданылды. Нәтижесінде бөлініп алынған ДНҚ рестрикциялық фрагменттердің полиморфты ұзындықтары(Restriction Fragment Length Polymorphyisms,RFLP) арқылы сараптама жасалды [12].

Түзу және қайтымды олигонуклеотидті праймерлердің комплементарлы реттілігінің және гендердің зерттелу аймағының амплификациялық жағдайы 1-ші кестеде көрсетілген.

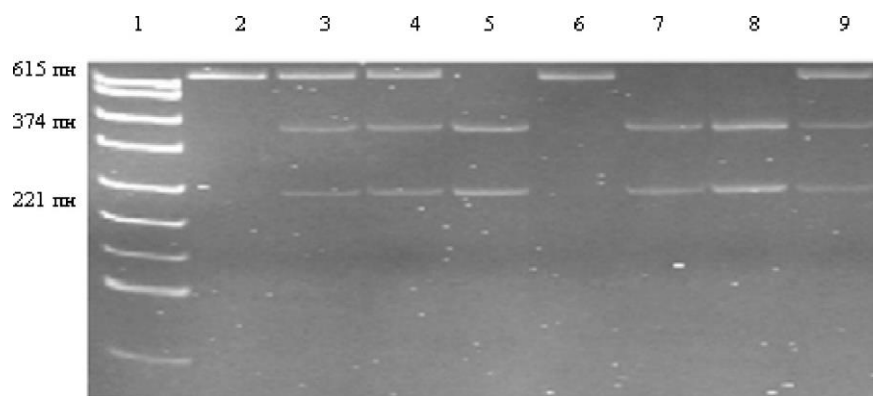
Кесте 3- Гендер, праймердер және амплификация жағдай

Ген, сайт	Праймерлер:	Амплификация жағдай:
XRCC, rs25487	F:5'TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA3' R:5'TTCTCCAGCCTTTTCTGATA3' F - тікелей R - кері	94°C-4 мин, 94°C-30сек, 63°C-30 сек, 72°C-30 сек (35 цикл), 72°C - 2 мин

Амплификация өнімін 40mA токтың 150В күшімен 2-3 сағат шамасында 8% полиакриламидті гельді қолданып, оны электрофорез және этидии бром арқылы фракциондалып соңында УЖ- арқылы визуализация жасалынады.

Алынған нәтижелер, яғни генотиптердің және аллельдердің таралу жиілігінің кездесу дұрыстығын Пирсон критериясы (X^2) арқылы есептелініп, Харди-Вайнберг теңдеуі арқылы генотиптердің таралуын сәйкесінше есептелінген. Бұдан тыс қолданылған бағдарламаға Excel, Statistika 2005 жатады.

Нәтижесінде бір нуклеотидті полиморфизмді тестілеуде және диагностикалық орталықтарда, емдеу орындарында оңай әрі жиі қолданысқа ие болып табылады. Төмендегі 3 суретте ПТР-ден кейінгі электрофорез принципі бойынша көрсеткіш, ал кесте бойынша XRCC1(rs25487, Arg399Gln) генінің аллельдер жиілігі мен генотиптердің таралуы берілген.



Сурет 3- XRCC1(Arg399Gln) генінің полиморфизмі RFLP өнімінің электрофореграммасы. Жолақтарда №1 – М-молекулалық массалы маркер; №2,6 – генотипі AA; №5,7,8 – генотипі гомозиготалы ГГ; №3,4,9 – генотипі гетерозиготалы АГ

Берілген суретке сүйене отырып XRCC1(Arg399Gln) генінің полиморфизмі А және Г-ге негізделген тестілеу нәтижесі көре аламыз. №2 және №6 жолақтарда AA гомозиготалы генотип(615 жн) берілген. MspI рестриктаза әсерінен фрагменттердің молекулалық салмағы 374жн және 221 жн болған. Гомозиготалы мутантты генотип ГГ №5,7,8 жолақта беріген, ал гетерозиготалы генотип АГ №3,4,9 жолақтарда берілген.

Кесте 4-Ақсу ауылының маңайындағы тұрғындар мен донорлы топтардың XRCC1(rs25487) генінің аллельдерінің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы

Аллель/ генотип	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	X ²	P
	Тұрғындартоп	Донорлартоп				
А	0,321	0,341	0,913	0,613-1,361	0,197	0,656
Г	0,678	0,658	1,095	0,735-1,631		
AA	0,105	0,093	1,147	0,474-0,778	0,915	0,632
ГГ	0,463	0,411	1,236	0,726-2,103		
АГ	0,432	0,496	0,771	0,453-1,314		

Қорытындылай келе бұл мақаладағы кестесінің нәтижесі бойынша XRCC1(rs25487, Arg399Gln) генінің атом өндірісі маңындағы тұрғындар мен донорлы топтар арасындағы аллельдердің кездесу жиілігі мен генотиптердің таралуы бойынша айтарлықтай ерекше айырмашылықтар табылмаған.

Екінші нақты зерттеулер нәтижесі бойынша мақала[13] атом өнеркәсіптеріндегі жұмысшылардағы аз мөлшерлі радиацияның әсерінің болуы немесе болмауын анықтау үшін rs25487 XRCC1 (Arg399Gln) гендерінің полиморфты репарация жүйесінің бірнуклеотидтік алмасуының кездесуін

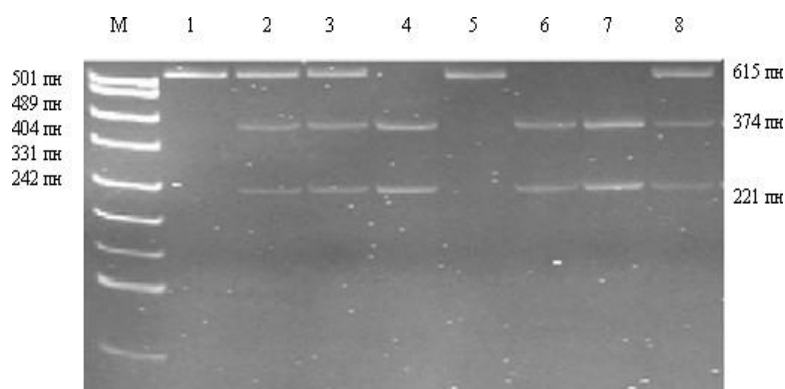
салыстырмалы түрде анықталды. Деректер ретінде Ақмола облысы Степногорск кен химия комбинаты жұмысшылар қанынан 224 үлгі (52-қазақ, 172-орыс) ДНҚ және «Балқаш», Шантөбе уран өндіру шахталар жұмыскерлерінің қанынан 238 үлгі (54 қазақ, 184 орыс) ДНҚ бөлінген. Бақылау тобы ретінде, яғни дені сау донорлар ретінде 289 үлгі (129 қазақ, 160 орыс) ДНҚ-сы алынған. Жұмыс барысында ДНҚ-ны оқшаулау құралы ретінде "Qiagen" (АҚШ) қолданылған. Тестіленетін гендердің ауыспалы учаскелеріндегі аллельдердің жиілігі мен генотиптердің таралуын талдауда өндіруші фирманың ұсынымдарына сәйкес рестрикция эндонуклеазаларын пайдалана отырып, рестрикциялық фрагменттердің полиморфты ұзындықтары кейіннен айқындай отырып, полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілді. "Ensemble data base" электрондық базасынан алынған деректерге сәйкес, тест жүргізілетін учаскеге комплементарлы праймерлердің олигонуклеотидтік реттілігі "Primer-Express" [11] бағдарламасын пайдалана отырып құрастырылған [12].

Тікелей және кері праймерлердің олигонуклеотидтік тізбегі, зерттелетін гендердің сыналған аймақтарын күшейту шарттары 1-кестеде келтірілген.

Кесте 5- Гендер, праймердер және амплификация жағдай

Ген, сайт	Праймерлер:	Амплификация жағдай:
<i>XRCC1</i> , rs25487	F: 5' TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA3' R: 5' TTCTCCAGCCTTTTCTGATA3' F - тікелей R - кері	94°C-4 мин, 94°C-30сек, 63°C-30 сек, 72°C-30 сек (35 цикл), 72°C - 2 мин

Электрофорез 8% полиакриламидті геледе орташа ток күші 60 мА және 2-3 сағат ішінде 300 В кернеуде жүргізілді. Сонымен қатар статистикалық талдау STATISTI, V. 5.0, "StatSoft" (USA) бағдарламасын пайдалана отырып орындалды. Аллельдер мен генотиптердің жиілігін салыстыру кезінде Пирсонның стандартты сәйкестік критерийі - χ^2 қолданылды. Нөлдік гипотезаны қабылдамау үшін (айырмашылықтардың болмауы) $p < 0,05$ статистикалық маңыздылық деңгейлері алынды. Ықтималдық қатынасы (Odds Ratio - OR) және сенімділік 95% аралық (Confidence Interval - 95% CI) критерийлері қолданылды.



Сурет 4- XRCC1 генінің rs25487 учаскесінің ПФПҰ-талдау өнімдерінің электрофорограммасы. Жолақтар: М- молекулалық масса маркері; №1,5-АА генотипі; №2,3,8-АГ генотипі; №4,6,7-ГГ генотипі

Кесте 6- XRCC1 генінің rs25487 қазақ және орыс шахтерлер топтары мен бақылау тобының учаскесіндегі аллельді жиіліктері мен генотиптердің таралуы

Аллельдер/ генотиптер	Кездесу жиілігі		OR	95% CI	χ^2	P
	Кеншілер	Бақылау				
<i>XRCC</i> , қазақ тобы						
A	0,581	0,658	0,720	0,45-1,13	1,979	0,159
G	0,418	0,341	1,388	0,87-2,19		
GG	0,345	0,411	0,757	0,39-1,46	3,007	0,222
AG	0,473	0,496	0,911	0,48-1,70		
AA	0,182	0,093	2,169	0,89-5,27		
<i>XRCC</i> , орыс тобы						
A	0,330	0,389	0,926	0,68-1,25	0,252	0,615
G	0,519	0,437	1,080	0,79-1,46		
GG	0,151	0,174	0,772	0,50-1,19	2,360	0,307
AG	0,589	0,607	1,389	0,91-2,10		
AA	0,410	0,392	0,850	0,48-1,49		

6-кестеде келтірілген мәліметтерден көрініп тұрғандай, аллель жиіліктерін салыстыру және кеншілер топтары арасында генотиптерді бөлу және бақылау кезінде қазақ тобындағы XRCC1 генінің rs25487 учаскесінде ($\chi^2 = 3,007$, $p = 0,222$), сондай-ақ орыс тобында ($\chi^2 = 2,360$, $p = 0,307$) болған.

Кесте 7 - XRCC1 генінің rs25487 қазақ және орыс жұмысшылар тобының Степногорск тау-кен химиялық комбинаты мен бақылау тобының учаскесіндегі аллель жиілігі және генотиптердің таралуы

Аллельдер/ генотиптер	Кездесу жиілігі		OR	95%CI	χ^2	P
	Кеншілер	Контроль				
<i>XRCC, қазақ тобы</i>						
A	0,346	0,341	1,023	0,63-1,65	0,008	0,926
G	0,653	0,658	0,978	0,60-1,57		
GG	0,481	0,411	1,328	0,69-2,52	4,307	0,116
AG	0,346	0,496	0,538	0,28-1,05		
AA	0,173	0,093	2,053	0,82-5,11		
<i>XRCC, орыс тобы</i>						
A	0,344	0,394	0,808	0,59-1,10	1,824	0,176
G	0,655	0,605	1,237	0,90-1,68		
GG	0,412	0,394	1,079	0,70-1,65	4,807	0,090
AG	0,486	0,424	1,286	0,84-1,95		
AA	0,102	0,182	0,514	0,27-0,95		

Степногорск жұмыскерлері және бақылау топтары арасында аллель жиіліктері мен генотиптердің таралуын салыстыру кезінде орыс тобындағы XRCC1 генінің rs25487 учаскесіндегі генотиптердің айырмашылығына тренд немесе тенденция айтуға болады ($\chi^2 = 4,807$, $p = 0,090$).

Аллель жиіліктеріндегі эксперименттік деректерді статистикалық өңдеуден және шахтерлер мен бақылау топтарының тестіленген учаскелеріндегі генотиптерді бөлуден кейін анықталған айырмашылықтардың мәндері статистикалық ($p < 0.05$) маңызды болуы үшін жеткілікті емес.

ҚОРЫТЫНДЫ

Иондаушы сәуле денеге әсер етедіп негізінен биологиялық макромолекулаларды қоздыру арқылы иондануы мүмкін, бұл әртүрлі биологиялық әсерлерге әкеледі. Алайда, радиациялық жұмысшылардың иондаушы сәулеленуге деген реакциясы мүлдем басқаша. Сәуленің әсерінен зақымданудың пайда болуындағы адамның сезімталдығы факторларының рөлін ескермеуге болмайтынын көруге болады. Ал тақырыптағы XRCC1 гені бұл ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіруде маңызды ген болып табылады. Қазіргі негізгі зерттеулер бойынша бұл генің 4 түрлі полиморфты сайтты бар екендігі дәлелденген болатын. Оған алтыншы экзондағы C26304T, тоғызыншы экзон G27466A, оныншы экзон G28162A және он жетінші экзон G36189A жатады[6,17,18]. ДНҚ-ға ионды сәулеленудің зақымдануы негізінен базалық зақымдануды және ДНҚ тізбегінің үзілуін қамтиды. XRCC1 гені тікелей полимераза β, ДНҚ лигаза III және поли (АДФ рибоза) полимеразымен комплекс түзеді және иондаушы сәулелену мен тотығу зақымдануынан болатын базалық экзизияға (BER) қатысып және бір тізбекті үзілісті жөндеу (SSB) процесте маңызды рөл атқарады[19].

Жалып жұмыстар нәтижесін қорытындылай келе егер сәулеленудің дозасы аз әрі әсер ету уақыты ұзақ болған жағдайда оның қауіптілігі жедел сәулеленуден айтарлықтай аз болып келеді. Себебі адам ағзасы зақымдануды қалпына келтіру ықтималдығы жоғары болып келеді. Дегенмен, қатерлі ісік сияқты аурулардың қаупі әлі де бар, себебі бұның әсері бірнеше жыл тіпті ондаған жылдан кейін көрінуі мүмкін. Бұл әсер әрдайым бола бермейді, бірақ пайда болу ықтималдығы сәулелену дозасына тура пропорционалды. Балалар мен жасөспірімдерде мұндай қауіп жоғары, себебі олардың сәулелену әсеріне сезімталдығы ересектерге қарағанда әлдеқайда жоғары болып келеді. Аз дозалы сәулеленудің адам ағзасына зияндылығын алдын алу үшін ең біріншіден тығыз байланыста болмау керек. Ал екіншіден белгілі мөлшерде тамақтану сәулеленумен күресуде өте маңызды рөл атқарады. Дұрыс тамақтану сәулелену белгілі зиянды мөлшеріне қарсы тұра алады немесе оны азайта алады, бұл қазіргі заманғы медицина институтымен расталған. Зерттеулер бойынша кейбір жемістер мен көкөністер радиацияға ерекше әсер ететді. Мысалы: қара күнжіт тұқымдары жатады, олар бүйрекке пайда алып келеді. Бүйректі тоналдыратын тағамдарды қолдану дененің жасушалық иммунитеті мен гуморальдық иммунитетін жақсартады және адам денсаулығын тиімді қорғайды. Күлгін амаранттың радиацияға, мутацияға және тотығуға қарсы әсерлері оның селен құрамымен байланысты. Селен - организмнің сәулеленуге қарсы тұру қабілетін жақсартатын маңызды микроэлемент. Көк шайдың құрамындағы шай полифенолдары раққа қарсы және ағзадағы бос радикалдарды тазартатын әсер етіп қана қоймайды, сонымен қатар сәулеленуге қарсы тұра алады. Күн сайын жасыл шай ішу ағзаға өте пайдалы. Шай құрамында сонымен қатар липополисахаридтер бар, олар қан түзу қызметін жақсартып, тромбоциттер мен лимфоциттер жасушаларын көбейте алады. Ликопен радиацияға қарсы керемет

қабілетке ие болып қана қоймайды, сонымен қатар тотығуға қарсы күшті қабілетке ие. Ликопен қызанақ, өрік, гуава, қарбыз, папайя, қызыл жүзім және басқа да жемістер мен көкөністерде кеңінен кездеседі. Олардың ішінде қызанақтың құрамы салыстырмалы түрде жоғары, көбіне қызанақтың қабығы мен тұқымында болады. Сонымен қатар, ликопен - майда еритін дәрумен, оны организмге сіңірмей тұрып маймен қуыру керек. Спирулина өсімдік ақуызына, әр түрлі аминқышқылдарына, микроэлементтерге, дәрумендерге, минералдарға және биологиялық белсенді заттарға бай, олар сүйек кемігі жасушаларының қан түзілуіне ықпал етеді, сүйек кемігі жасушаларының көбеюін жақсартады және қан сарысуындағы ақуыздардың биосинтезіне ықпал етеді. Осылайша адам ағзасының иммунитетін жақсарту. Сондықтан балдырларды, спирулинаны және т.б. көбірек жеудің радиацияға қарсы әсері бар. Қорытындылай келе радиацияны замауи әдімтермен қолдану барысында атом өнеркәсіп жұмыскерлердің қауіп ауруге шалдықпас үшін қауіпсіздік іс-шараларын дұрыс мұқият ескеріп, пайдалы тамақтану арқылы жақсартуға болады.

ПАЙДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Gao Yu, Wang Ping, Han Lin, Lyu Yumin, Henan Institute of Occupational Medicine, China. The current research status on chromosomal aberrations of radiation workers. *Chin J Radiol Med Prot.* August 2018, Vol.38, №8.
- 2 International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection[R]. Oxford: Pergamon Press, 2007.
- 3 Tawn EJ, Whitehouse CA, Tarone RE. FISH chromosome aberration analysis on retired radiation workers from the Sellafield nuclear facility[J]. *Radiat Res.* 2004, 162(3):249-256. DOI: 10.1667/RR3214.
- 4 Santovito A, Cervella P, Delpero M. Increased frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of radiology technicians chronically exposed to low levels of ionizing radiations[J]. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014, 37(1): 396-403. DOI: 10.1016/j.etap. 2013.12.009.
- 5 WANG Liang-qun, WU Xu-mei, FAN Xue-yun, YAN Jin-de, BAI Yu-ping, LI Ru-li. A Study of the Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms of XRCC1 and Susceptibility to Radiation Indury. *J Environ Occup Med.* Feb 2007 Vol.24 №1
- 6 SHEN Mr, JONES IM, Mohrenweiseer H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair gene in healthy humans[J]. *Cancer Res.* 1998, 58:604-608.
- 7 Tommaso Cornetta, M.Sc, Fabiola Festa PhD, Antonella Testa PhD and Renata Cozzi Prof. Department of Biology. Università degli Studi “Roma TRE”, Rome Italy. DNA DAMAGE REPAIR AND GENETIC POLYMORPHISMS: ASSESSMENT OF INDIVIDUAL SENSITIVITY AND REPAIR CAPACITY.
- 8 Berwick M, Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: An epidemiological review. *J Natl Cancer Inst* 2000; 91:874–897.
- 9 Setlow RB. Variations in DNA repair among humans. In: Harris CC, Autrup HN, eds. *Human Carcinogenesis.* New York: Academic Press; 1983:231–254.
- 10 А. М. Белкожаев, Д. М. Ботбаев, Т. С. Балмуханов, Н. О. Төлепбаева, Т. Н. Мирошник, П. К. Қазымбет, М. Бахтин, Н. А. Айтхожина. АТОМ ӨНЕРКӘСІП ОБЪЕКТІЛЕРІНІҢ МАҢАЙЫНДАҒЫ ТҮРҒЫНДАРДЫҢ RAD51, XPD және XRCC1 гендерінің полиморфизмдері. ISSN 2224-5308. Volume 4, Number 322 (2017), 32 – 38
- 11 <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0>
- 12 <http://www.ensembl.org>
- 13 Ботбаев Д.М., Балмуханов Т.С., Белкожаев А.М., Мирошник Т.Н., Қазымбет П.К., Бахтин М., академик ҚР ҰҒА Айтхожина Н.А. Қазақстандағы атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы RAD51, XPD және XRCC1 гендеріндегі полиморфизмдері. УДК 577.21:577.2.043:539.1
- 14 ZENG Xiao - Li , TAN Min , ZHU Xin – He, et al. Zhuzhou Occupational Diseases Prevention and Treatment Centre, Zhuzhou 412000, Hunan, China). Study on the Association of the Susceptibility of Chromosomal Damage

Induced by Heavy Metals with Genetic Polymorphism of XRCC1 Among Smelting Workers. Practical Preventive Medicine ,Nov. 2013 ,Vol 20 ,No. 11

15 WU Xu-mei, WANG Liang-qun, FAN Xue-yun(Tangshan Institute for Health Inspection and Supervision, Tangshan 063000, China). The relationship between polymorphisms of XRCC1 and chromosome aberration in workers exposed to radiation. China Occup Med, February, 2007, Vol. 34, No. 1

16 <https://m.zhazhi.com/lunwen/gyjs/fsfhkxfzlw/99324.html>

17 Han J, HANKINSON S.E, DEVIVO I,et al. A prospective study of XRCC1 haplotypes and their interaction with plasma carotenoids on breast cancer risk[J]. Cancer Res. 2003,63(23): 8536 – 8541.

18 MORT R., MO L,MCEWAN C,et al. Lack of involvement of nucleotide excision repair gene polymorphisms in colorectal cancer[J]. BrJ Cancer,2003,89(2): 333-337.

19 KUBOTA Y, NASH R.A, KLUNGLANG A,el al. Reconstitution of DNA base excision repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein[J]. EMBO J,1996,15(23):6662 – 6670.

ҚОСЫМША

Сәтбаев университеті
Химиялық және биологиялық технологиялар институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы
«5B070100 – Биотехнология» мамандығының
4-курс студенті Мақсат Аянның «Атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы
XRCC1 геніндегі полиморфизмдері» тақырыбындағы дипломдық жұмысына

ПІКІР

Дипломдық жобада атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы XRCC1 геніндегі полиморфизмінің негізінде жасалған. Бұл жобада аз дозалы радиацияның адам геніне әсерін анықтауға негізделген. 21 ғасырда радиацияның әсерін зерттеу негізінен маңыздылығы өте зор.

Мақсат Аянның дипломдық жұмысында атом өнеркәсібіндегі жұмысшылардың арасындағы XRCC1 геніндегі полиморфизмде генотиптердің және аллельдердің таралу жиілігін анықтаған. Студент дипломдық жұмысында полимераза тізбекті реакция және RFLP т.б. әдістерін қолданған.

Дипломдық жұмыс 3 бөлімнен құралған. Бірінші бөлімде радиация жайлы жалпы түсінік жасаған болатын. Ол жерде радиосезімталдықтың биологиялық әсері, ДНҚ-ға иондаушы сәулеленудің әсерін, хромосомалардың аберрация немесе аз дозалы радиацияның негізгі түсініктерін қарастырылған.

Екінші бөлімде гендік полиморфизм туралы түсінік және оны анықтаудың әдістері қарастырылған.

Үшінші бөлімде атом өнеркәсіп маңыздағы тұрғындар мен жұмысшылардың XRCC1 генінің полиморфизмінің нәтижелерінің анықтау қарастырылған.

Жұмыстың айрықша оң аспектілері: Студент өзіне берілген тақырыбына сәйкес көптеген теориялық мәліметтерді ізденіп, тауып, оларды жүйелі түрде дипломдық жобаға еңгізген. Ол өзінің негізгі бағыттарын дұрыс көрсетті.

Жұмысты нормабақылау қағидаларын сақтай отырып, логикалық тұрғыдан дұрыс жасады.

Студент Мақсат Аян дипломдық жұмысын дипломдық жұмысқа қойылатын талаптарға сай іс жасады. Орындалған дипломдық жұмыс «5B070100 – Биотехнология» мамандығы бойынша Мемлекеттік аттестаттау комиссиясында қорғауға ұсынамын.

Ғылыми жетекші
Ботбаев Д.

«16» мамыр 2021 жыл